

DIRECTIVE 2000/38/CE DE LA COMMISSION**du 5 juin 2000****modifiant le chapitre V bis (Pharmacovigilance) de la directive 75/319/CEE du Conseil concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques****(Texte présentant de l'intérêt pour l'EEE)**

LA COMMISSION DES COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES,

vu le traité instituant la Communauté européenne,

vu la deuxième directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques ⁽¹⁾, modifiée en dernier lieu par la directive 93/39/CEE ⁽²⁾, et notamment son article 29 *decies*;

considérant ce qui suit:

- (1) Pour garantir la sécurité des médicaments après leur mise sur le marché, les systèmes de pharmacovigilance dans la Communauté doivent être adaptés constamment aux progrès scientifiques et techniques.
- (2) Il faut tenir compte des changements qui découlent de l'harmonisation internationale des définitions, de la terminologie et des progrès technologiques dans le domaine de la pharmacovigilance.
- (3) Le recours de plus en plus fréquent à la procédure de reconnaissance mutuelle instituée par la directive 75/319/CEE impose de modifier les procédures actuelles en matière de notification des effets indésirables présumés et de diffusion de l'information sur ces effets, de manière à assurer une meilleure coordination entre les États membres.
- (4) L'utilisation accrue des réseaux électroniques pour la transmission d'informations sur les effets indésirables des médicaments mis sur le marché dans la Communauté a pour but de permettre aux autorités compétentes d'assurer simultanément la mise en commun de ces informations.
- (5) Il est nécessaire de redéfinir les termes utilisés actuellement dans les systèmes de pharmacovigilance.
- (6) Il est de l'intérêt de la Communauté de veiller à la cohérence des systèmes de pharmacovigilance dont relèvent, d'une part, les médicaments ayant fait l'objet d'une procédure d'autorisation centralisée et, d'autre part, ceux qui ont fait l'objet d'une procédure d'un autre type.
- (7) Il faut, par ailleurs, que les titulaires d'autorisations de mise sur le marché assument, à l'égard des médicaments qu'ils mettent sur le marché, la responsabilité d'une pharmacovigilance continue et axée sur la prévention.

- (8) Les mesures qui font l'objet de la présente directive sont conformes à l'avis du comité permanent des médicaments à usage humain,

A ARRÊTÉ LA PRÉSENTE DIRECTIVE:

Article premier

Le chapitre V bis (Pharmacovigilance) de la directive 75/319/CEE est modifié comme suit:

- 1) À l'article 29 bis, le paragraphe 3 est remplacé par le texte suivant:

«Ce système tient compte également de toute information sur les cas de mauvais usage et d'abus de médicaments pouvant avoir une incidence sur l'évaluation de leurs risques et bénéfices.»

- 2) L'article 29 ter est remplacé par le texte suivant:

«Article 29 ter

Aux fins de la présente directive, on entend par:

- a) "effet indésirable": une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique;
- b) "effet indésirable grave": un effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie du patient, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque un handicap ou une incapacité importants ou durables ou se traduit par une anomalie/malformation congénitale;
- c) "effet indésirable inattendu": un effet indésirable dont la nature, la gravité ou l'effet ne concorde pas avec le résumé des caractéristiques du produit;
- d) "rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité": les rapports périodiques contenant les informations enregistrées conformément à l'article 29 *quinquies*;
- e) "études de sécurité post-autorisation": une étude pharmaco-épidémiologique ou un essai clinique effectués conformément aux dispositions de l'autorisation de mise sur le marché, dans le but d'identifier ou de quantifier un risque de sécurité relatif à un médicament autorisé;
- f) "abus" de médicaments, un usage excessif intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments accompagné de réactions physiques ou psychologiques nocives.

⁽¹⁾ JO L 147 du 9.6.1975, p. 13.

⁽²⁾ JO L 214 du 24.8.1993, p. 22.

Pour l'interprétation des définitions et des principes énoncés dans le présent chapitre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et les autorités compétentes se réfèrent aux lignes directrices visées à l'article 29 *octies*».

3) L'article 29 *quater* est modifié comme suit:

- a) au premier alinéa, les mots «la personne responsable de la mise sur le marché du médicament» sont remplacés par «le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché»;
- b) au deuxième alinéa, point a), les mots «en un endroit unique» sont remplacés par «de manière à être accessibles au minimum en un endroit précis»;
- c) au deuxième alinéa, point b), les mots «lignes directrices communautaires ou nationales pertinentes» sont remplacés par «lignes directrices visées à l'article 29 *octies*»;
- d) dans le deuxième alinéa, un point d) est inséré, rédigé comme suit:
 - «d) fournir aux autorités compétentes toute autre information présentant un intérêt pour l'évaluation des risques et des bénéfices que présente un médicament, notamment les informations relatives aux études de sécurité post-autorisation.»

4) L'article 29 *quinquies* est remplacé par le texte suivant:

«Article 29 *quinquies*

1. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu de conserver des rapports détaillés de tous les effets indésirables présumés survenus à l'intérieur de la Communauté ou dans un pays tiers.
2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'enregistrer toute présomption d'effet indésirable grave ayant été portée à son attention par un professionnel de la santé et de la notifier aussitôt à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel l'incident s'est produit, au plus tard dans les quinze jours civils suivant sa communication.
3. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché est tenu d'enregistrer tous les autres effets indésirables graves présumés qui répondent aux critères de notification, conformément aux lignes directrices visées dans l'article 29 *octies*, dont il est raisonnablement censé avoir connaissance, et de les notifier aussitôt à l'autorité compétente de l'État membre sur le territoire duquel l'incident s'est produit, au plus tard dans les quinze jours civils suivant leur communication.
4. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit assurer que tout effet indésirable grave et inattendu présumé, survenu sur le territoire d'un pays tiers et ayant été porté à son attention par un professionnel de la santé, est immédiatement notifié conformément aux lignes directrices visées à l'article 29 *octies*, de sorte que l'Agence et les autorités compétentes des États membres dans lesquels le médicament est autorisé en soient informées, au plus tard dans les quinze jours civils suivant sa communication.
5. Dans le cas des médicaments relevant de la directive 87/22/CEE qui ont bénéficié de procédures de reconnaissance mutuelle au sens des articles 7 et 7 bis de la directive

65/65/CEE ou de l'article 9, paragraphe 4, de la présente directive, ou ayant fait l'objet de procédures prévues par les articles 13 et 14 de la présente directive, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit également garantir que tous les effets indésirables graves présumés, survenus dans la Communauté, sont notifiés dans un format et avec une périodicité à convenir avec l'État membre de référence ou une autorité compétente agissant en qualité d'État membre de référence, de manière à être accessibles pour l'État membre de référence.

6. À moins que d'autres exigences n'aient été imposées comme conditions lors de l'octroi de l'autorisation de mise sur le marché ou par la suite, conformément aux lignes directrices définies à l'article 29 *octies*, les notifications de tout effet indésirable sont soumises à l'autorité compétente sous la forme d'un rapport périodique actualisé relatif à la sécurité, soit immédiatement sur demande soit à intervalles réguliers avec la périodicité suivante: tous les six mois durant les deux premières années suivant l'autorisation, annuellement pendant les deux années suivantes et une fois au moment du premier renouvellement. Ensuite, les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont soumis à intervalle de cinq ans, en même temps que la demande de renouvellement de l'autorisation. Les rapports périodiques actualisés relatifs à la sécurité sont accompagnés d'une évaluation scientifique des bénéfices et des risques que présente le médicament.

7. Après avoir bénéficié d'une autorisation de mise sur le marché, le titulaire de cette autorisation peut demander une modification de la périodicité visée dans le présent article conformément à la procédure fixée par le règlement (CE) n° 541/95 de la Commission (*).

(*) JO L 55 du 11.3.1995, p. 7.»

5) Dans l'article 29 *sexies*, deuxième alinéa, le mot «praticiens» est remplacé par «médecins et autres professionnels de la santé».

6) L'article 29 *septies* est remplacé par le texte suivant:

«Article 29 *septies*

1. L'Agence met en place, en collaboration avec les États membres et la Commission, un réseau informatique en vue de faciliter l'échange d'informations sur la pharmacovigilance concernant les médicaments commercialisés dans la Communauté, destiné à permettre à toutes les autorités compétentes d'assurer simultanément la mise en commun des informations.

2. À l'aide du réseau prévu au paragraphe 1, les États membres doivent assurer que les notifications d'effets indésirables graves présumés, survenus sur leur territoire, sont mises aussitôt à la disposition de l'Agence et des autres États membres, au plus tard dans les quinze jours suivant leur notification.

3. Les États membres doivent assurer que les notifications d'effets indésirables graves présumés, survenus sur leur territoire, sont mises aussitôt à la disposition du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, au plus tard dans les quinze jours suivant leur notification.»

7) L'article 29 *octies* est remplacé par le texte suivant:

«Article 29 *octies*

a) Pour faciliter l'échange d'informations sur la pharmacovigilance dans la Communauté, la Commission, après consultation de l'Agence, des États membres et des parties intéressées, élabore des lignes directrices sur la collecte, la vérification et la présentation des rapports sur les effets indésirables, y compris sur les exigences techniques en matière d'échange électronique d'informations sur la pharmacovigilance selon les modalités adoptées à l'échelon international, et publie une référence à une terminologie médicale acceptée à l'échelon international.

b) Ces lignes directrices sont publiées dans le volume 9 de la réglementation des médicaments dans l'Union européenne et tiennent compte des travaux d'harmonisation internationale menés dans le domaine de la pharmacovigilance.»

8) L'article 29 *nonies* est remplacé par le texte suivant:

«Article 29 *nonies*

Quand, à la suite de l'évaluation de données sur la pharmacovigilance, un État membre considère qu'il faut suspendre, retirer ou modifier l'autorisation de mise sur le marché conformément aux lignes directrices visées à l'article 29 *octies*, il en informe immédiatement l'Agence, les autres États membres et le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

En cas d'urgence, l'État membre concerné peut suspendre l'autorisation de mise sur le marché d'un médicament, à condition que l'Agence, la Commission et les autres États

membres en soient informés au plus tard le premier jour ouvrable suivant.»

Article 2

Les États membres mettent en vigueur les dispositions législatives, réglementaires et administratives nécessaires pour se conformer à la présente directive au plus tard le 5 décembre 2001.

Lorsque les États membres adoptent les dispositions visées au premier alinéa, celles-ci contiennent une référence à la présente directive ou sont accompagnées d'une telle référence lors de leur publication officielle. Les modalités de cette référence sont arrêtées par les États membres. Les États membres communiquent à la Commission le texte des dispositions de droit interne qu'ils adoptent dans le domaine régi par la présente directive.

Article 3

La présente directive entre en vigueur le vingtième jour suivant celui de sa publication au *Journal officiel des Communautés européennes*.

Article 4

Les États membres sont destinataires de la présente directive.

Fait à Bruxelles, le 5 juin 2000.

Par la Commission

Erkki LIIKANEN

Membre de la Commission